

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

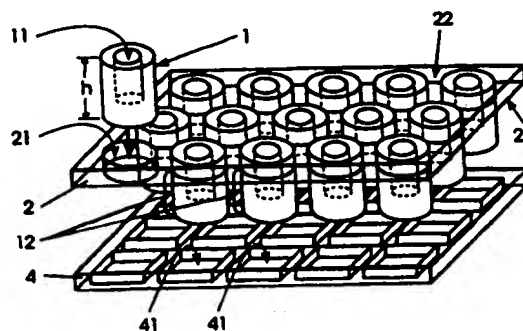
(51) Internationale Patentklassifikation 6 : B01L 3/00, B01J 19/00, G01N 33/543		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/64158
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	16. Dezember 1999 (16.12.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03694		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 20. Mai 1999 (20.05.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 25 909.3 10. Juni 1998 (10.06.98) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GRAP-FINITY PHARMACEUTICAL DESIGN GMBH (DE/DE); Im Neuenheimer Feld 515, D-69120 Heidelberg (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VETTER, Dirk (DE/DE); Zasiusstrasse 22, D-79102 Freiburg (DE).			
(74) Anwalt: PFEIFFER, Rolf-Gerd; Patentanwaltsbüro Pfeiffer & Partner, Helmholtzweg 4, D-07743 Jena (DE).			
		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	

(54) Title: REACTOR SUPPORT COMPRISING A PLURALITY OF MICRO SAMPLE ACCOMMODATING CHAMBERS

(54) Bezeichnung: REAKTORTRÄGER MIT MEHREREN MIKROPROBENAUFNAHMEKAMMERN

(57) Abstract

The invention relates to a reactor support comprising a plurality of micro sample accommodating chambers which is especially used in automated laboratory operations in the field of combinatorial chemistry. The aim of the invention is to provide such a reactor support which enables individual sample accommodating chambers to be loaded with sample particles in a simple manner, and above all which permits a simultaneous reproducible liquid filling of all sample accommodating chambers or of a part of the sample accommodating chambers, said part being selectable in a defined manner, without additional pipetting steps. To this end, recesses (21) are provided in a plate (2). A shaped body (1) is fitted into each recess. Said shaped body is provided with a recess (11) which is open on one side and which is provided for accommodating a plurality of sample particles. In addition, the shaped body is constructed such that it is porous in all wall areas and is fitted into each recess such that the shaped body (1) with the side of the opened recess (11) thereof terminates in a flush manner with a first surface (22) of the plate (2) or is inserted in the same such that it is moved back. The shaped part projects with the remaining part (12) thereof from the second surface (23) of the plate (2). Said projecting part (12) can only be brought into contact with liquid feeding means (41) at least in the base area thereof.



(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft einen Reaktorträger mit mehreren Mikroprobenaufnahmekammern, welcher insbesondere im automatisierten Laborbetrieb im Bereich der kombinatorischen Chemie zum Einsatz gelangt. Die Aufgabe der Erfindung, einen derartigen Reaktorträger anzugeben, der auf einfache Weise eine Beschickung der einzelnen Probenaufnahmekammern mit Probenpartikeln ermöglicht und vor allem eine gleichzeitige reproduzierbare Flüssigkeitsbefüllung aller Probenaufnahmekammern oder eines definiert auswählbaren Teils von Probenaufnahmekammern ohne zusätzliche Pipettierschritte gestattet, wird dadurch gelöst, daß in eine Platte (2) Ausnehmungen (21) eingebracht sind, in die jeweils ein mit einer einseitig geöffneten Ausnehmung (11) zur Aufnahme einer Vielzahl von Probenpartikeln versehener Formkörper (1), der in allen Wandungsbereichen porös ausgebildet ist, derart eingepaßt ist, daß der Formkörper (1) mit der Seite seiner geöffneten Ausnehmung (11) mit einer ersten Oberfläche (22) der Platte (2) bündig abschließt oder in diese zurückgesetzt eingebracht ist und mit seinem verbleibenden Teil (12) die zweite Oberfläche (23) der Platte (2) überragt und ausschließlich dieser überragende Teil (12) zumindest in seinem Bodenbereich mit flüssigkeitszuführenden Mitteln (41) in Verbindung bringbar ist.

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Reaktorträger mit mehreren Mikroprobenaufnahmekammern

### Beschreibung

- 5 Die Erfindung betrifft einen Reaktorträger mit mehreren Mikroprobenaufnahmekammern, welcher insbesondere im automatisierten Laborbetrieb im Bereich der kombinatorischen Chemie zum Einsatz gelangt.
- 10 Es sind bereits seit Jahrzehnten Reaktionsgefäße bekannt, bei denen Probenpartikel in Form von Perlen für die Separation und Synthese im labortechnischen Bereich eingesetzt werden. Meistens handelt es sich dabei um Glas- oder Polymerkügelchen, welche Durchmesser von 0.01 mm bis 1 mm, typischerweise um die 0.1 mm, besitzen und trocken
- 15 oder vorgequollen als loses Schüttgut in ein Reaktionsgefäß gefüllt und dann mit Flüssigkeit umspült werden, wobei zwischen der Festphasenoberfläche der Partikel und der sie umgebenden Flüssigkeit ein Adsorptions- oder Reaktionsprozeß abläuft (vgl. z.B. US 5,437,979). Verfahren der Säulenchromatographie, z.B. Gelfiltration, der
- 20 Säulenextraktion, der Immundiagnostik, der Biomolekülreinigung, z.B. DNA-Reinigung, sowie der homogenen und heterogenen Synthese, z.B. von Oligonukleotiden, Peptiden oder kombinatorischen Substanzbibliotheken, nutzen diese Technik aus.
- 25 Neben der Automatisierung und Miniaturisierung von Labortechniken ist deren Parallelisierung von großem Interesse, um einen höheren Probendurchsatz zu erzielen und damit langwierige Verfahren zu beschleunigen. Zu diesem Zweck werden Proben oft in einem Raster angeordnet, so daß die Identität (Herkunft, Beschaffenheit) der Probe mit
- 30 einer Flächenkoordinate verknüpft werden kann. Diese Koordinaten sind besonders für automatisierte Systeme zur Probenbearbeitung leicht zu erfassen. Für flüssige Proben sind daher sogenannte Mikrotiterplatten entwickelt worden, welche Kavitäten in rechtwinkligen Anordnungen von 8 x 12 (96 Proben), 16 x 24 (384) oder 32 x 48 (1536) tragen. Die
- 35 Abmessungen der Kavitäten dieser Probenträger richten sich dabei nach den mit handelsüblichen Geräten, wie z.B. Pipetten, verlässlich

dosierbaren Volumina und unterliegen mit dem Fortschreiten der Dosiertechnologie einer kontinuierlichen Miniaturisierung.

5 Üblicherweise werden die genannten Probenpartikel in mit Filterböden versehenen Probenbehältern zur Reaktion gebracht. Dabei sind die Seitenwandungen der Probenbehälter für die zum Einsatz gelangenden Flüssigkeiten undurchlässig, und die Partikel werden auf dem Filter gehalten. Flüssigkeiten werden von oben eingetragen und nach erfolgter Umsetzung durch den Filterboden gepreßt, abgesaugt oder ablaufen  
10 gelassen. Dies macht einen Flüssigkeitstransferschritt erforderlich; die Flüssigkeiten müssen aus den Kavitäten entnommen und in die Partikelbehälter eingefüllt werden. Hierfür werden herkömmlicherweise manuelle Pipetten oder Pipettierautomaten eingesetzt.

15 Der Transfer der Flüssigkeiten aus den Mikrotiterplattenkavitäten in die Behälter für die Probenpartikel bereitet oft Schwierigkeiten. Dies zeigt sich besonders bei Probenträgern, welche hochminiaturisiert sind. Das Pipettieren in Einzelschritten ist bei Rasteranordnungen von über 100 Proben aufgrund des hohen Zeitbedarfs nicht mehr praktikabel. Statt  
20 dessen finden Pipettierautomaten Anwendung, welche mehrfach parallel aspirieren und dispensieren können. Solche Automaten besitzen beispielsweise 96 gleichzeitig arbeitende pipettenartige Kolbenhubvorrichtungen. Nachteilig ist jedoch, daß die Geometrie und das Rastermaß der Pipettiervorrichtung oft nicht der Probenvorlage bzw.  
25 dem der Probenaufnahme entspricht. Dies gilt besonders für neuartige, besonders dicht gepackte Rasterformate. Dieses Problem kann zwar in dem besonderen Fall, daß die Abmessungen der Raster der Pipettiervorrichtung und der Probenträger ganzzahlige Vielfache darstellen, umgangen werden, indem der Pipettierroboter seriell  
30 mehrfache Befüllvorgänge abarbeitet. Beispielsweise können sechzehn herkömmliche Mikrotiterplatten mit 96 flüssigen Proben in sechzehn Transferschritten auf eine miniaturisierte Titerplatte mit 1536 Kavitäten umgruppiert werden. Hierbei ist jedoch wiederum ein Zeitverlust hinzunehmen, welcher sich bei reaktionskinetisch sensiblen  
35 Umsetzungen ungünstig auswirkt.

Neben den vorstehend beschriebenen technischen Lösungen sind weitere Mikrotiterplatten bzw. Vorrichtungen, die in Mikrotiterplatten eingebracht werden sollen, bekannt.

5 So ist in der EP 0 296 415 A2 eine Titerplatte beschrieben, die mit Einsätzen aus biochemisch kompatiblen mikroporösen Oberflächen versehen ist, an welche biologisches Material anbinden kann. Die konstruktive Ausgestaltung dieser Einsätze erfolgt dort mit der Maßgabe, daß die Titerplatte in ein Spektrometer einbringbar ist.

10 In der US 5,417,923 ist eine Anordnung zur Aufnahme mehrerer Proben offenbart, die aus einer Test- und einer Sammelplatte besteht. Dabei beinhaltet die Testplatte Kammern, die mit chromatografischem Material zwischen zwei Fritten gefüllt sind.

15 Eine Filtrationsvorrichtung ist in der WO 96/39250 A1 beschrieben, die mit Öffnungen versehene Seitenwände beinhaltet, denen Membranfilter vorgeordnet sind, wobei der Bodenbereich der dortigen Aufnahmen ausdrücklich von Filterkörpern freigehalten wird, um ein Verlangsamen der Filtration durch eine Barriere auf der Membran zu vermeiden.

20 Die WO 93/00420 A1 offenbart eine Vorrichtung zur Behandlung von Gewebekulturen, die u.a. eine Filterplatte enthält, in die Gefäße einbringbar sind, die einen geschlossenen Wandungsbereich und einen mit einem Filter versehenen Boden aufweisen. Weiterhin sind dort Mittel vorgesehen, die eine Positionierung genannter Bodenbereiche der Gefäße in bezug auf die Titerplatte zwecks Minimierung von Kapillarkräften bewirken.

25 Die DE 91 00 320 U1 beschreibt eine Mikrotestplatte mit mehreren Aufnahmekammern, in die auf einer Pinplatte angeordnete Pins einbringbar sind. Die Pins sind dabei mit Antigenen bzw. Allergenen oder dergleichen beladen und ihre Anordnung auf der Pinplatte korrespondiert mit der Anordnung der Aufnahmekammern der Mikrotestplatte.

30 Eine weitere Titerplatte ist in der DE 33 36 738 A1 beschrieben, die separat austauschbare Einsätze aufweist, welche der Aufnahme von Zapfen dienen, die vergleichbar zu der DE 91 00 320 U1 auf einer weiteren Platte angeordnet sind, wodurch sich ebenfalls eine allseits geschlossene Anordnung ergibt.

35 Schließlich ist der WO 94/28111 A1 eine Vorrichtung für Gewebekulturen zu entnehmen, die mehrere Einsätze mit ebenfalls

seitlich geschlossenen Wänden und einem porösen Boden aufweist. Diese Lösung ist vergleichbar mit der zuvor zitierten WO 93/00420 A1. Die vorstehend beschriebenen Vorrichtungen weisen Merkmale auf, die auch in dem vorliegenden Reaktorträger vorhanden sind. Sie sind jedoch zur Lösung der nachstehenden Aufgabe nicht geeignet.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Reaktorträger mit mehreren Mikroprobenaufnahmekammern anzugeben, der auf einfache Weise eine Beschickung der einzelnen Probenaufnahmekammern mit Probenpartikel ermöglicht und vor allem eine gleichzeitige reproduzierbare Flüssigkeitsbefüllung aller Probenaufnahmekammern oder eines definiert auswählbaren Teils von Probenaufnahmekammern ohne zusätzliche Pipettierschritte, wie nach dem Stand der Technik üblich, gestattet.

Die Aufgabe wird durch einen Reaktorträger mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind Gegenstand der Unteransprüche.

Der Reaktorträger soll nachstehend anhand schematischer Ausführungsbeispiele näher erläutert werden. Es zeigen:

- Fig. 1 einen Ausschnitt aus einem Reaktorträger mit einem eingebrachten porösen Formkörper und einer ersten Art einer Flüssigkeitseinbringung im Schnitt,
- Fig. 2 einen Ausschnitt aus einem Reaktorträger nach Fig. 1 mit einer zweiten Art einer Flüssigkeitseinbringung in den Formkörper im Schnitt,
- Fig. 3 eine perspektivische Ansicht eines Teils eines Reaktorträgers mit mehreren eingebrachten Formkörpern,
- Fig. 4 eine perspektivische Ansicht einer Stapelmöglichkeit von mit Formkörpern versehenen Reaktorträgern und
- Fig. 5 eine weitere Einbringungsmöglichkeit eines Formkörpers in den Reaktorträger.

Die nach dem Stand der Technik bestehenden Schwierigkeiten bei der Umverteilung von flüssigen Proben werden vermieden, indem ein spezieller Formkörper 1 verwendet wird, der mit seinen wesentlichen Merkmalen in Figur 1 im Schnitt dargestellt ist. In eine Platte 2, von der  
5 in Fig. 1 nur ein Ausschnitt dargestellt ist, sind Ausnehmungen 21 eingebracht, die der Aufnahme und Halterung des Formkörpers 1 dienen. Der Formkörper 1 ist dabei derart in die Platte 2 eingebracht, daß er mit seinem oberen Berandungskranz 15 mit der ersten Plattenoberfläche 22 bündig abschließt oder leicht zurückgesetzt, d.h. vertieft, eingelassen ist,  
10 wohingegen er die zweite Plattenoberfläche 23 mit seinem verbleibenden Teil 12 überragt. Insbesondere nimmt dieser überragende Teil 12 wenigstens zur Hälfte der Formkörperhöhe  $h$  ein. Der Formkörper 1 selbst ist in all seinen Wandungsbereichen, bestehend aus den seitlichen Wandungen 14 und dem Bodenbereich 13, porös ausgebildet und weist  
15 eine mittige Ausnehmung 11 auf, in die eine Vielzahl von Probenpartikeln 3 eingebracht sind. Wird dieser Formkörper 1 durch Absenken der Platte 2 in ein mit Flüssigkeit gefülltes Gefäß 4 eingetaucht, erfolgt eine definierte Flüssigkeitsbefüllung des Formkörpers 1 auf passive Weise von unten bzw. über die seitlichen  
20 Formkörperwandungen 14. Die Porosität des Formkörpers 1 als auch die Durchmesser- und Partikelverteilung der in die Ausnehmung 11 eingebrachten Partikelpackung ist dabei so festgelegt, daß ein Flüssigkeitsaufstieg innerhalb des Formkörpers im wesentlichen durch Kapillarkräfte bewirkt wird.  
25 Gleichzeitig wirken die Formkörperwandungen bei entsprechender Porositätsdimensionierung als Filter.  
Bevorzugt finden für den Formkörper 1 poröse Materialien auf Kunststoffbasis Verwendung. Die Herstellung solcher Stoffe erfolgt durch einen Sinterprozeß bei ca. 150°C aus Granulat auf Polyethylen-,  
30 Polypropylen- oder Polytetrafluorethylenbasis. Es sind jedoch auch poröses Glas oder Silizium, Keramiken oder Metallfritten verwendbar. Bei einer Porengröße von 1 - 250  $\mu\text{m}$ , im Beispiel von 18 - 40  $\mu\text{m}$ , einer Porosität (Anteil des Porenvolumens am Gesamtvolumen) der im Rahmen der Erfindung eingesetzten Formkörper im Bereich von 5 - 75%,  
35 im Beispiel 35% und einer Porosität der in der Ausnehmung 11 vorgesehenen Probenpartikelpackung von 5 - 95%, im Beispiel 50%, mit

einer mittleren Durchmesser-Verteilung der Probenpartikel in der Größenordnung von 5 - 500  $\mu\text{m}$  ist bereits nach einer Zeit von 0,1 - 10 s eine vollständige definierte Befüllung der Ausnehmung 11 erreicht, wenn ausreichend Flüssigkeit in einer Kavität 41 zur Befüllung bereitgestellt ist.

5 Die aufgenommene Flüssigkeitsmenge ist durch das Gesamtporenvolumen des Formkörpers bestimmt. Dies bedeutet, daß der Befüllvorgang hochgradig reproduzierbar ist; ein durch den Formkörper gebildeter Behälter nimmt immer die gleiche Menge an Flüssigkeit auf.

10 Das Innere der Ausnehmung 11 ist dabei homogen mit Probenpartikeln 3 befüllt. Vorteilhafterweise sind die Durchmesser der Partikel größer festgelegt als die Poren der Wandungen 14 und des Bodens 13. Durch die lose Schüttung und die enge Packung der Partikel werden bei Flüssigkeitszufuhr auch innerhalb des Reaktionsgefäßes Kapillarkräfte wirksam. Bei einem geeigneten Volumenverhältnis zwischen der die

15 Partikel 3 haltenden Ausnehmung 11 des Formkörpers 1 und seinen porösen Wandungen, wobei letzteren bevorzugt ein größeres Volumen gegeben sein soll und insbesondere in der Größenordnung von 0,1 - 100  $\mu\text{l}$  festgelegt ist, wird die Ausnehmung 11 bei der Flüssigkeitsaufnahme bis zu ihrem oberen Berandungskranz 15

20 wohldefiniert befüllt. Dadurch werden die eingelagerten Partikel 3 nicht nur vollständig benetzt, sondern auch im Falle des Überangebots von flüssigem Reagenz mit einem genau bestimmbareren Volumen umgesetzt, was die Kontrolle von Reaktionsführungen erheblich gegenüber dem Stand der Technik erleichtert. Die Reaktionsabläufe werden gut

25 kontrollierbar, da die Menge an in Lösung befindlichem Reagenz genau bemessen werden kann. Die Aliquotierung bzw. Bemessung der Flüssigkeitsmenge wird durch das Volumen des porösen Formkörpers 1 definiert und bedarf keiner Pipettier-technik, welche unweigerlich Schwankungen bei Wiederholung des Befüllungsvorgangs mit sich

30 bringt. Die Variabilität zwischen den einzelnen Formkörpern, welche sich unmittelbar auf das aufzunehmende Volumen auswirkt, ist gering, da die geometrischen Abweichungen durch eine präzise feinmechanische Fertigung der Formkörper minimal ausfallen, einer vorhergehenden Qualitätskontrolle unterliegen und sich von Befüllschritt zu Befüllschritt

35 nicht verändern können.



- Die durch die Formkörper 1 gebildeten Mikroreaktionsgefäße, die im Beispiel eine Höhe  $h$  von 3,1 mm und einen Außendurchmesser von 1,75 mm besitzen, weisen die nach oben hin geöffnete Ausnehmung 11 auf, um das Einbringen der Probenpartikel in loser Form in einfacher Weise durch Aufschüttung zu gewährleisten. Nach Befüllung werden überschüssige Partikel entfernt und der gesamte Reaktorträger ist, oder vorgebbare Teilbereiche sind, durch eine Abdeckung 8, insbesondere gebildet durch eine Folie, insbesondere eine selbstklebende Folie, verschließbar. Hier offenbart sich ein weiterer Vorteil der Erfindung: selbst wenn die Reaktoroberseite durch eine Abdeckung 8 und Bereiche der Formkörperseitenwand 14 durch die Ausnehmung 21 oder eine flüssigkeitsundurchlässige Wandung, wie einer in die Ausnehmung 21 eingebrachten Hülse 5 (vgl. Fig. 5), abgedeckt sind, erfolgt die Selbstbefüllung von unten immer noch vollständig unter Erfassung des Gesamtreaktorvolumens. Dies ist bei den nach dem Stand der Technik üblichen Reaktionsgefäßen mit massiven Wandungen, wie beispielsweise Kapillaren oder Röhrchen, unmöglich, da Luftblasen das Aufsteigen der Flüssigkeit verhindern.
- Figur 3 zeigt eine perspektivische Ansicht eines Teils einer transparent dargestellten Platte 2 mit mehreren eingebrachten Formkörpern 1. Die Einbringung der Formkörper 1 in die Ausnehmungen 21 und deren Anordnung erfolgt in diesem Beispiel derart, daß ihre Positionierung korrespondiert mit der Verteilung von Kavitäten 41 einer aus Gefäßen 4 bestehenden Mikrotiterplatte. Reaktorträger mit derartig passiv befüllbaren Formkörpern 1 können ohne Verwendung aufwendiger Automatisierungstechnik direkt auf die flüssigkeitsgefüllten Gefäße 4 der Mikrotiterplatte aufgesetzt werden. Die Flüssigkeiten aus der in der Mikrotiterplatte vorgelegten Vielzahl an Proben steigen dann simultan in die als Reaktionsbehälter dienenden Formkörper 1 und benetzen die dort gehaltenen Partikel 3, wobei genau ein Reaktionsbehälter eine Flüssigkeit aus einer Kavität aufnimmt. Der Außendurchmesser der Partikelbehältnisse ist dabei kleiner gewählt als der Innendurchmesser der Kavitäten, so daß die Formkörper 1, innerhalb derer die gewünschte Reaktion ablaufen soll, in die Kavitäten eingelassen werden können und die darin befindlichen Flüssigkeiten kontaktieren.

Ebenso liegt es im Rahmen der Erfindung, die Flüssigkeitszufuhr, statt über gefüllte Kavitäten von Mikrotiterplatten, durch Vorlage zum Bodenbereich der Formkörper komplementär ausgebildeter, flüssigkeitsgetränkter oder weiterleitender poröser Strukturen 7 zu gewährleisten. In Figur 2 ist, bei ansonsten gleichen Verhältnissen wie in Fig. 1, eine solche, jeweils nur einem Formkörper zugeordnete Struktur 7 angedeutet; in Figur 4 ist diese Struktur als eine alle Formkörperbodenbereiche erfassende durchgängig ausgeführte Struktur 7 dargestellt. Die Paßgenauigkeit im Kontaktbereich garantiert in jedem Fall der Ausbildung der Struktur 7 einen effektiven Flüssigkeitsübertritt durch Kapillarkräfte. Für eine derartige flüssigkeitübertragende Struktur können Filterpapiere oder strukturierte poröse Kunststoffe, Gläser oder Keramiken eingesetzt sein. Darüber hinaus ist in Fig. 4 ersichtlich, daß mehrere identisch ausgebildete Platten 2 übereinander stapelbar sind, wobei der Flüssigkeitsübertritt von den unteren Formkörpern in die Formkörper der nächsten Ebene wiederum durch Kapillarkräfte über den oberen Berandungskranz 15 eines jeden Formkörpers 1 erfolgt. Diese Stapelung von Platten 2 ist für hochparallele Verfahren, wie sie beispielsweise in der kombinatorischen Chemie üblich sind, sinnvoll nutzbar.

Der besondere Vorteil entsprechend mikrostrukturierter poröser Strukturen 7 als Flüssigkeitsspender ist die Möglichkeit einer kombinatorischen Befüllung. Hierbei werden Bereiche einer die Formkörper 1 als Reaktionsbehälter tragenden Platte 2 gleichzeitig oder in Folge mit unterschiedlichen flüssigen Proben benetzt. Die Verwendung von passend geschnittenen oder strukturierten Flüssigkeitsspendern bewirkt die Entstehung eines die Selbstbefüllung ermöglichenden Übergangsgebietes nur an den dafür vorgesehenen Bereichen. Beispielsweise können durch eine in Längsstreifen ausgeführten Befüllstruktur auf einem quadratischen Reaktorträger im Raster 96 x 96 abwechselnd die Reaktionsgefäße im Zeilen- und Spaltenmuster mit jeweils 96 verschiedenen Flüssigkeiten benetzt werden. Diese "orthogonal" genannte Flüssigkeitsverteilung ist in der kombinatorischen Chemie bspw. gebräuchlich für die Synthese von Substanzbibliotheken.

5 Oberflächenbereiche der Formkörper, welche nicht als Kontaktbereich für die Flüssigkeitsaufnahme verwendet werden sollen, können durch flüssigkeitsundurchlässige Wandungen abgedeckt sein. In Figur 5 ist eine weitere Einbringungsmöglichkeit eines Formkörpers in die Platte 2 in einem Teilschnitt dargestellt, bei dem in die Ausnehmung 21 der Platte 2 zunächst eine Hülse 5 eingebracht ist, welche ihrerseits den einen Formkörper 1 derart aufnimmt, daß lediglich über den Bodenbereich des Formkörpers eine Flüssigkeitszufuhr gewährleistet ist.

**Bezugszeichenliste**

- |    |   |  |
|----|---|--|
| 1  | - | Formkörper   |
| 11 | - | Ausnehmung im Formkörper 1                               |
| 12 | - | die zweite Plattenoberfläche überragender Formkörperteil |
| 13 | - | Bodenbereich des Formkörpers 1                           |
| 14 | - | seitliche Wandungen des Formkörpers 1                    |
| 15 | - | oberer Berandungskranz des Formkörpers 1                 |
| 2  | - | Platte   |
| 21 | - | Ausnehmung in der Platte 2                               |
| 22 | - | erste Oberfläche der Platte 2                            |
| 23 | - | zweite Oberfläche der Platte 2                           |
| 3  | - | Probenpartikel   |
| 4  | - | Flüssigkeitsgefäß (Mikrotiterplatte)                     |
| 41 | - | Kavität  |
| 5  | - | Hülse  |
| 7  | - | poröse Strukturen als Flüssigkeitsspender                |
| 8  | - | Abdeckung  |

Patentansprüche

1. Reaktorträger mit mehreren Mikroprobenaufnahmekammern, in die  
5 eine Vielzahl von Probenpartikeln in Form von rieselfähigen  
Mikrokörpern aufgenommen ist, dadurch gekennzeichnet, daß in eine  
Platte (2) Ausnehmungen (21) eingebracht sind, in die jeweils ein mit  
einer einseitig geöffneten Ausnehmung (11) zur Aufnahme der  
10 Vielzahl von Probenpartikeln (3) versehener Formkörper (1), der in  
allen Wandungsbereichen (13, 14) porös ausgebildet ist, derart  
eingepaßt ist, daß der Formkörper (1) mit der Seite seiner geöffneten  
Ausnehmung (11) mit einer ersten Oberfläche (22) der Platte (2)  
bündig abschließt oder in diese zurückgesetzt eingebracht ist und mit  
15 seinem verbleibenden Teil (12) die zweite Oberfläche (23) der Platte  
(2) überragt und ausschließlich dieser überragende Teil (12) zumindest  
in seinem Bodenbereich mit flüssigkeitszuführenden Mitteln (4, 41; 6;  
7; 15) in Verbindung bringbar ist, wobei die Ausnehmungen (11) der  
Formkörper (1) durch eine Abdeckung (8) verschließbar sind.
- 20 2. Reaktorträger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der die  
zweite Oberfläche (23) der Platte (2) überragende Teil (12) des  
Formkörpers (1) mindestens die Hälfte der gesamten Formkörperhöhe  
(h) aufweist.
- 25 3. Reaktorträger nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß  
für eine Befüllung der Formkörper (1) mit einer Flüssigkeit  
ausschließlich die Bodenbereiche (13) und/oder die seitlichen  
Wandungen (14) der Formkörper (1) einsetzbar sind.
- 30 4. Reaktorträger nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch  
gekennzeichnet, daß die Ausnehmungen (21) der Platte (2) und damit  
die Formkörper (1) entsprechend den Kavitäten (41) eines vorlegbaren  
Flüssigkeitstbehältnisses, beispielsweise einer Mikrotiterplatte,  
angeordnet sind.

5. Reaktorträger nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Porosität der Formkörper (1) derart ausgebildet ist, daß ein Flüssigkeitsübergang und -aufstieg in den Formkörper (1) im wesentlichen durch Kapillarkräfte bewirkbar ist.
- 5  
6. Reaktorträger nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Formkörper (1) durch ein gesintertes Kunststoff- oder Glasgranulat oder ein Schaumglas oder poröses Silizium oder eine Keramik oder Metallfritte gebildet sind, wobei die Porosität in der Größenordnung von 5 - 75% liegt.
- 10  
7. Reaktorträger nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die mittlere Durchmesser- und Porenverteilung der Probenpartikel (3) größer ist als die Poren der Formkörper (1), jedoch noch so klein, daß ein Flüssigkeitsaufstieg in der Partikelschüttung innerhalb der Formkörperausnehmung (11) im wesentlichen durch Kapillarkräfte bewirkbar ist.
- 15  
8. Reaktorträger nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das durch die seitlichen Wandungen (14) und den Bodenbereich (13) gebildete Volumen des porösen Formkörpers (1) größer ist, als das Volumen der in ihn eingebrachten Ausnehmung (11) und damit größer als das Gesamtvolumen der in diese Ausnehmung eingebrachten Partikel (3).
- 20  
9. Reaktorträger nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis des porösen Formkörperwandungsvolumens zum Volumen der Ausnehmung (11) in der Größenordnung von 1000 : 1 bis 1 : 1 liegt.
- 25  
10. Reaktorträger nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Formkörper (1) in ihren seitlichen Wandungsbereichen (14) von einer flüssigkeitsundurchlässigen Wandung umfaßt sind.
- 30  
35

11. Reaktorträger nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die flüssigkeitsundurchlässige Wandung durch eine in die Ausnehmung (21) der Platte (2) eingelassene Hülse (5) gebildet ist.
- 5 12. Reaktorträger nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß eine Abdeckung (8) mehrere in einer Reihe angeordnete Formkörper (1) überdeckt.
- 10 13. Reaktorträger nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Abdeckung (8) alle in der Platte (2) angeordneten Formkörper (1) überdeckt.
- 15 14. Reaktorträger nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Abdeckung (8) durch eine einseitig selbstklebende Folie gebildet ist.

1/2

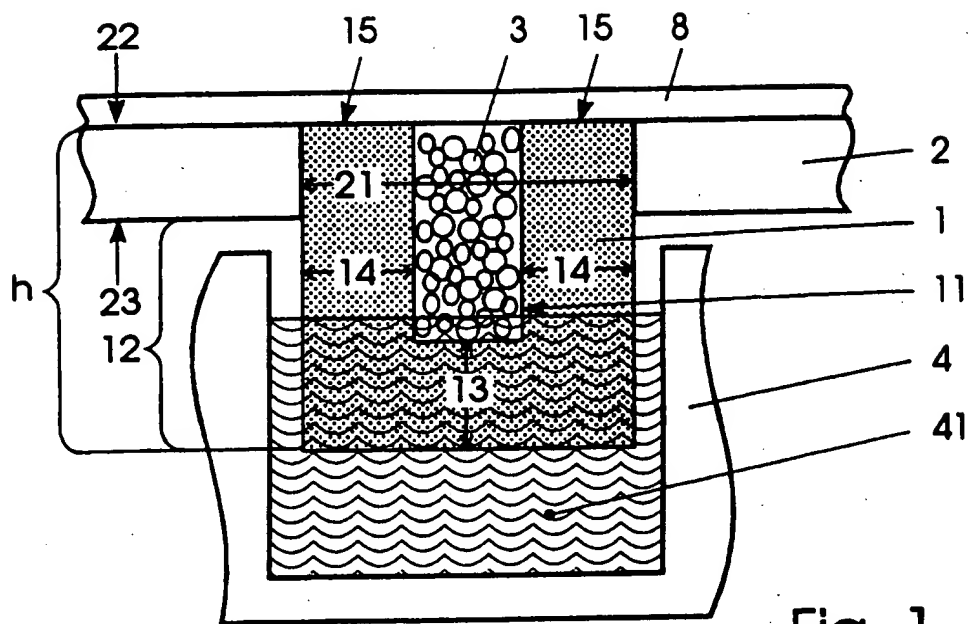


Fig. 1

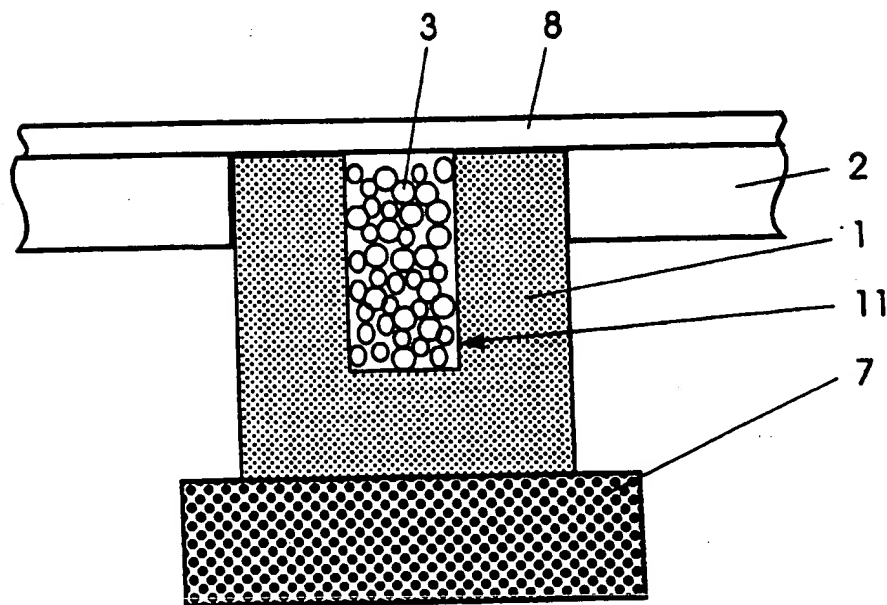


Fig. 2



2/2

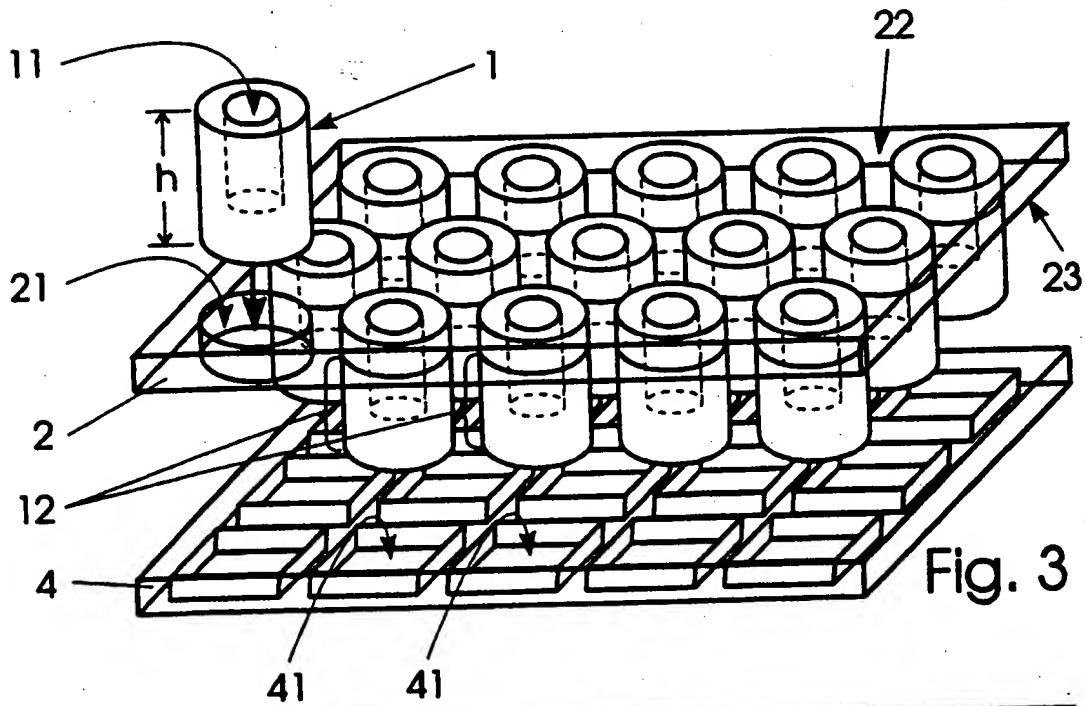


Fig. 3

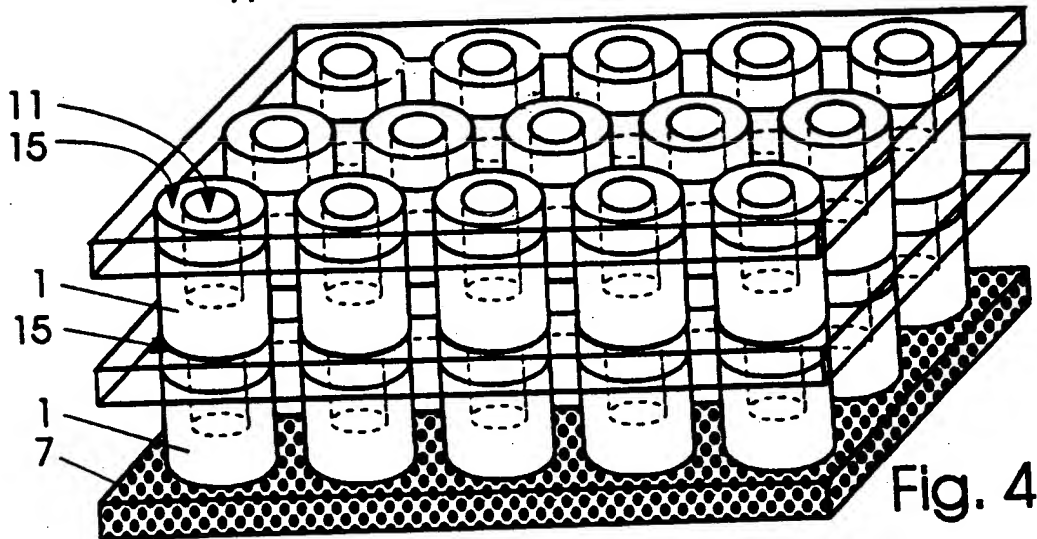


Fig. 4

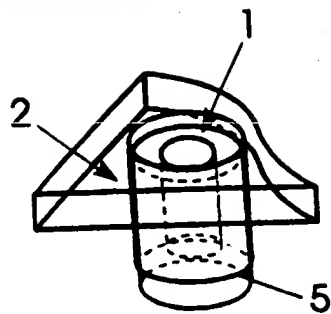


Fig. 5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/03694

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 B01L3/00 B01J19/00 G01N33/543

According to International Patent Classification (IPC) or to national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 B01L B01J G01N C12M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 37 23 004 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 26 January 1989 (1989-01-26) abstract; figures 1-3 column 1, line 1 -column 1, line 13 column 2, line 13 -column 2, line 55 column 3, line 61 -column 4, line 60 ---	1-14
A	WO 98 08092 A (DUNNINGTON DAMIEN ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); TAYLOR-PAUL J (US) 26 February 1998 (1998-02-26) abstract; figures 1,4,5 page 5, line 15 -page 9, line 23 --- -/--	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"8" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 September 1999

Date of mailing of the international search report

06/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Runser, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/03694

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 30784 A (UNIV DUNDEE ;AKHTAR MAHMOUD (GB); GANI DAVID (GB); KROLL FRIEDRICH) 28 August 1997 (1997-08-28) abstract; figures 1,2 page 3, line 32 -page 4, line 24 page 8, line 16 -page 9, line 1 -----	1,3,7
A	DE 44 32 326 A (FRITZ NERBE NACHFOLGER JUERGEN) 14 March 1996 (1996-03-14) abstract; figure 1 page 7, line 61 -page 8, line 15 -----	1
A	WO 94 28111 A (WHATMAN PLC ;PHILPOTT RICHARD WILLIAM (GB); JONES HYWEL (GB); MARC) 8 December 1994 (1994-12-08) cited in the application abstract; figures 1-3 -----	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03694

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3723004 A	26-01-1989	DE 8717464 U	29-12-1988
WO 9808092 A	26-02-1998	AU 4081297 A	06-03-1998
WO 9730784 A	28-08-1997	AU 1886597 A	10-09-1997
		EP 0881944 A	09-12-1998
DE 4432326 A	14-03-1996	WO 9607904 A	14-03-1996
		EP 0779980 A	25-06-1997
WO 9428111 A	08-12-1994	DE 69406662 D	11-12-1997
		DE 69406662 T	14-05-1998
		EP 0703977 A	03-04-1996

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PLI/EP 99/03694

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 B01L3/00 B01J19/00 G01N33/543

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 B01L B01J G01N C12M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und ertl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 37 23 004 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 26. Januar 1989 (1989-01-26) Zusammenfassung; Abbildungen 1-3 Spalte 1, Zeile 1 - Spalte 1, Zeile 13 Spalte 2, Zeile 13 - Spalte 2, Zeile 55 Spalte 3, Zeile 61 - Spalte 4, Zeile 60 ---	1-14
A	WO 98 08092 A (DUNNINGTON DAMIEN ; SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); TAYLOR PAUL J (US) 26. Februar 1998 (1998-02-26) Zusammenfassung; Abbildungen 1,4,5 Seite 5, Zeile 15 - Seite 9, Zeile 23 --- -/-	1-14

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"a" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. September 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/10/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Beidenstatter

Runser, C

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In: Nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03694

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 30784 A (UNIV DUNDEE ;AKHTAR MAHMOUD (GB); GANI DAVID (GB); KROLL FRIEDRICH) 28. August 1997 (1997-08-28) Zusammenfassung; Abbildungen 1,2 Seite 3, Zeile 32 -Seite 4, Zeile 24 Seite 8, Zeile 16 -Seite 9, Zeile 1 -----	1,3,7
A	DE 44 32 326 A (FRITZ NERBE NACHFOLGER JUERGEN) 14. März 1996 (1996-03-14) Zusammenfassung; Abbildung 1 Seite 7, Zeile 61 -Seite 8, Zeile 15 -----	1
A	WO 94 28111 A (WHATMAN PLC ;PHILPOTT RICHARD WILLIAM (GB); JONES HYWEL (GB); MARC) 8. Dezember 1994 (1994-12-08) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Abbildungen 1-3 -----	1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03694

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 3723004	A	26-01-1989	DE	8717464 U	29-12-1988
WO 9808092	A	26-02-1998	AU	4081297 A	06-03-1998
WO 9730784	A	28-08-1997	AU	1886597 A	10-09-1997
			EP	0881944 A	09-12-1998
DE 4432326	A	14-03-1996	WO	9607904 A	14-03-1996
			EP	0779980 A	25-06-1997
WO 9428111	A	08-12-1994	DE	69406662 D	11-12-1997
			DE	69406662 T	14-05-1998
			EP	0703977 A	03-04-1996